Aus der Universitäts-Kinderklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. E. Rominger)

# Zur Chondrodystrophia foetalis

Von

Käte Freund

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
hohen medizinischen Fakultät der
Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

Mit 4 Abbildungen

Stuttgart
Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft
1926

N 130

Rektoratsjahr 1926/27

---

Referent: Prof. Dr. E. Rominger

---

Zum Druck genehmigt:

Prof. Dr. Klingmüller, Dekan

Meinen Eltern

Die Chondrodystrophia foetalis gehört zu den Erkrankungen, über deren pathologische Anatomie wir sehr gut unterrichtet sind, während ihre Ätiologie noch absolut dunkel erscheint. Wenn wir es daher in folgendem unternehmen, einen Fall von Chondrodystrophia foetalis, der in der hiesigen Kinderklinik zur Beobachtung kam, eingehend zu schildern, so geschieht dies hauptsächlich, um neues Material für die ätiologische Forschung dieser Erkrankung zu liefern.

Seitdem Eduard Kaufmann [15] im Jahre 1892 in seinen „Untersuchungen über die sogenannte fötale Rachitis" (Chondrodystrophia foetalis) zum ersten Male ein eingehendes Bild über die pathologische Anatomie der Chondrodystrophia foetalis gegeben hatte und sie durch seine mikroskopischen Untersuchungen scharf gegen die Rachitis hatte abgrenzen können, haben auch alle später beschriebenen Fälle dieser Erkrankung nur eine Bestätigung des pathologisch-anatomischen Befundes geben können. Nur hinsichtlich des Zustandekommens der Chondrodystrophia foetalis weichen die Meinungen der verschiedenen Autoren erheblich voneinander ab.

Kaufmann [15] selbst sah eine Wachstumsstörung des Primordialknorpels als Ursache der Chondrodystrophia an, ohne für diese Wachstumsstörung ein ätiologisches Moment angeben zu können.

Auch Parrot [20], der den Namen „Achondroplasie" für das gleiche Krankheitsbild eingeführt hat, sprach nur von einer Ernährungsstörung der Knorpelkeimzellen, ohne wiederum diese Störung erklären zu können.

Von de Bück [5] und Mayet wurde die Veränderung der Knorpelkeimzellen für ein Zeichen von Degeneration angesehen.

Andere Autoren wie Dor [7], Porak [21] und Durante nehmen eine hereditäre Infektion oder Intoxikation an, ohne über die Art der Infektion etwas aussagen zu können.

Auch Syphilis, Tuberkulose, Alkohol und Tabak haben sich, wie versucht worden ist, in keinen ursächlichen Zusammenhang zu der Chondrodystrophia bringen lassen.

Wegen der äußeren Ähnlichkeit des Chondrodystrophikers mit einem Kretin, die zunächst Virchow [28] zu einer Identifikation der Chondrodystrophia mit dem Kretinismus veranlaßte, wurde auch die Chondrodystrophia

als eine Störung der Drüsen mit innerer Sekretion, vor allem der Schilddrüse angesehen (Moro).

Aber auch diese Annahme dürfte wohl dadurch hinfällig geworden sein, daß man einmal in der großen Mehrzahl der beobachteten Fälle keine Veränderung an der Schilddrüse nachweisen konnte, anderseits aber auch einseitige Chondrodystrophiker beschrieben worden sind (Siegert [26]) wodurch die innersekretorische Theorie von vornherein ad absurdum geführt ist.

Klebs [13] hat wohl als erster ein rein mechanisches Moment als Ursache in Anspruch genommen, indem er annimmt, daß die Vesica umbilicalis durch eine außerordentliche Entwicklung und Vergrößerung ihres Stiels die Gliederknospen so zusammendrücken kann, daß ihr Wachstum gehemmt wird, doch wird hierdurch noch keine Erklärung für die Veränderung des Schädels und der Wirbelsäule des Chondrodystrophikers gegeben.

Franque [10] und Rindfleisch [22] vermuteten, daß der mechanische Druck der umgebenden Gewebe auf den Embryo die Ursache sein könnte; doch auch diese Hypothese ist wieder in Abrede gestellt worden.

Hingegen erscheint uns eine andere von dem holländischen Arzt Murk Jansen [13] im Jahre 1912 aufgestellte Theorie, auf deren Bedeutung neuerdings Duken nachdrücklich hingewiesen hat, eine große Wahrscheinlichkeit zu besitzen, zumal sich alle bei unserem Falle beobachteten pathologischen Veränderungen mit ihr in völligen Einklang bringen lassen.

Jansen nimmt an, daß auf den Fötus des späteren Chondrodystrophikers während der 3.—6. Embryonalwoche von drei Seiten ein Druck ausgeübt wird, der auf Kopf-, Nacken- und Schwanzbeuge des Embryo einwirkt und ihn sozusagen in seiner Längsachse aufrollt. Dieser Druck wird nach Jansens Annahme durch ein Hydramnion bei gleichzeitig zu engem Amnion erzeugt, das durch das vermehrte Fruchtwasser aus seiner Eiform in eine Kugelform gebracht wird und dadurch auf die angegebenen Punkte einen Druck ausübt. Jansen, der zu dieser Hypothese durch die häufige Beschreibung von Hydramnion bei der Geburt von Chondrodystrophikern geführt wurde, nimmt weiter an, daß auch ein zu enges Amnion ohne Fruchtwasservermehrung dieselben Folgeerscheinungen hervorrufen könnte. Für die Zeit, während der dieser Druck durch das zu enge Amnion auf den Fötus, der gleichzeitig aufgerollt wird, wirkt, kann, wie Jansen entwicklungsgeschichtlich belegt, nur die 3.—6. Embryonalwoche in Betracht kommen.

Nach dieser kurzen Zusammenfassung der Jansenschen Theorie wollen wir ihre Auswirkungen und näheren Einzelheiten an Hand des folgenden Falles auseinandersetzen.

Johannes G. wurde am 14. Januar 1925 als zweites Kind gesunder Eltern geboren. Degenerative erbliche Merkmale sind in der Familiengeschichte nicht nachweisbar; insbesondere fehlen Verwandtenehen, wie sie in gewissen Gegenden Schleswig-Holsteins

häufig sind. Desgleichen ist Trunksucht, Geisteskrankheit und Syphilis nicht vorgekommen. Eine Schwester der Mutter ist angeblich an Tuberkulose gestorben, sonst werden von den Eltern jedwede Erkrankungen in ihrer Verwandtschaft, auch das Vorkommen von Mißbildungen, geleugnet. Das erste Kind ist gesund und normal gewachsen.

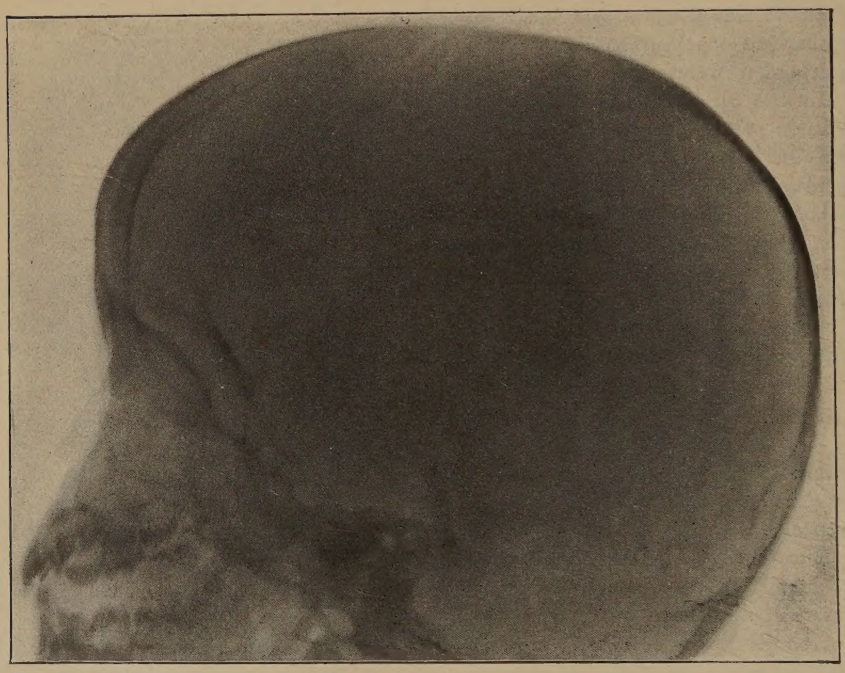
Während ihrer zweiten Schwangerschaft will die Mutter heftigere Beschwerden gehabt haben als bei der ersten. Sie hatte dauernd „Schmerzen im ganzen Körper, ihre Glieder wurden ihr beim Liegen steif". Die Geburt des Kindes vollzog sich zur richtigen Zeit, und zwar handelte es sich wie auch bei dem ersten Kinde um eine Zangengeburt, da das Becken der Frau angeblich für eine Spontangeburt zu eng war. Anamnestische Anhaltspunkte für eine in der Kindheit überstandene Rachitis werden von ihr nicht angegeben. Über die Menge des bei der Geburt abgegebenen Fruchtwassers vermag die Mutter keine besonderen Angaben zu machen, so daß uns nur die Beschwerden während der Schwangerschaft als Hinweis für ein vorhanden gewesenes Hydramnion gelten können. — Bei der Geburt hatte das Kind ein Gewicht von 8 Pfund. Irgendwelche Besonderheiten wurden an dem Knaben angeblich nicht gemerkt. Seit dem 3. Tage nach der Geburt fiel den Eltern das eigentümlich schnarchende Atemgeräusch des Knaben auf, das er von da an bald stärker, bald schwächer stets beibehielt. Da die Mutter selbst nicht genügend Milch hatte, bekam der Knabe von Anfang an künstliche Nahrung und zwar bis zum März halb Haferschleim und halb Milch. Anfang März wurde das Kind unruhig, bekam häufig Durchfälle. Bei Änderung der Kost (halb Milch und Maizena) besserten sich die Stühle wieder, doch bestand die Unruhe des Kindes weiter fort; es war auch häufig erkältet und zeigte leichte Temperaturerhöhungen. Auf Anregung ihres Arztes brachten die Eltern das Kind am 5. Mai 1925 in die Kieler Universitätskinderklinik. Dort wurde als Ursache für das Fieber des Kindes eine Bronchitis festgestellt, die nach üblicher Weise behandelt wurde. Am 30. Mai konnte der Patient als geheilt entlassen werden. Aus dem damals aufgenommenen Status des Patienten, auf dessen Wiedergabe wir hier verzichten, ließ sich einwandfrei entnehmen, daß es sich bei dem Knaben um einen typischen Chondrodystrophiker handelte. Beim ersten Anblick fiel sofort die übermäßige Größe des Kopfes im Vergleich zum übrigen Körper auf, die Sattelnase, die Kürze der Extremitäten im Vergleich zum Thorax und die übermäßige Entwicklung des Unterhautfettgewebes. Diese äußeren Merkmale, die zu der Diagnose der Chondrodystrophia foetalis führten, wurden durch die Röntgenaufnahmen, die auch hier einen typischen Befund ergaben, in derselben Richtung ergänzt. Nachdem der Patient im Juli wieder 14 Tage mit einer Bronchitis in der Klinik gelegen hatte, wurde er uns am 12. Oktober 1925, also mit $^3/_4$ Jahren von den Eltern auf 8 Tage in die Klinik gebracht, und wir möchten nun an Hand dieser jüngsten Beobachtung eine genaue Darstellung des Falles mit besonderer Berücksichtigung der Ätiologie der Chondrodystrophia geben.

Abb. 1.

Der Knabe hatte sich inzwischen nach Angaben der Mutter weiter körperlich gut entwickelt und nahm seine Mahlzeiten stets gut. Der Zahndurchbruch erfolgte zur rechten Zeit. Das einzige, was ihr auffiel und weshalb sie den Knaben in die Klinik brachte, war, daß das sonst ganz besonders lebhafte Kind noch kein Verlangen zum Sitzen zeigte. Ein von ihr daraufhin draußen befragter Arzt stellte die Diagnose „Rachitis".

Die allgemeinen Verhältnisse bei dem Kinde, wie sie beim ersten Anblick ins Auge fallen, werden am besten durch eine Photographie veranschaulicht (Abb. 1). Hier fällt vor allem der große Kopf auf, die eingezogene Nasenwurzel (Sattelnase) die kurzen oberen und unteren Extremitäten, die von einer sehr faltenreichen Haut bedeckt sind. Während

Abb. 2.



normalerweise die Hand bis zum mittleren Drittel des Femur reicht, geht sie hier nur etwas über die Spina iliaca anterior superior hinaus.

Die Körperlänge des Patienten beträgt 62 cm gegenüber 71 cm normal. Das Körpergewicht ist 7,4 kg, während es bei 62 cm Länge normalerweise 6,6 kg sein soll, und bei einem normal großen 9 Monate alten Knaben 9,2 kg. Das Gewicht zeigt also keine so große Differenz gegenüber der Norm wie die Körpergröße. Die Körpermitte liegt 1 cm oberhalb des Nabels, ist also gegen die Norm auf Kosten der zu kurzen unteren Extremitäten nach aufwärts gerückt.

Schädel: Die Maße des Schädels weisen folgende Verhältnisse auf:

| | | |
|---|---|---|
| Diameter | fronto-occipitale . . . . . | — 13,5 cm |
| „ | bi-parietale . . . . . | — 13 cm |
| „ | occipito-mentale . . . . . | — 13 cm |

Der große Schädelumfang beträgt 47 cm gegenüber 45,3 der Norm und auch das Verhältnis von Schädelumfang zu Körperlänge ist hier 76 % gegenüber 67 % normal.

An dem Röntgenbilde des Schädels (Abb. 2) lassen sich folgende Veränderungen feststellen. Die Schädelbasis erscheint verkürzt und zeigt eine leichte Kyphose. Die Sella turcica ist etwas gegen die Norm verkleinert. Die Profillinie der Alveolarränder ist einwärts gebogen. Der harte Gaumen ist nach der Schädelbasis zu verschoben, mit der er einen zu großen Winkel bildet. Dadurch sind die Choanen verengt; die Luft, die durch den Nasopharynx streicht, verursacht ein lautes, gurgelndes Geräusch, so daß jene schnarchende Atmung, sogenanntes „Schniefen" zustande kommt, wie es bei unserem Patienten seit der Geburt ständig beobachtet wurde.

All diese Veränderungen, die nach der Einteilung von Eduard Kaufmann der ersten Gruppe seiner Fälle von Chondrodystrophia foetalis entsprechen, werden uns durch die Annahmen eines Druckes auf die Kopfbeuge während der 3.—6. Embryonalwoche verständlich gemacht. Durch diesen Druck wird notwendigerweise die Gegend der Kiemenbogen des künftigen Gesichts gegen die Brustwand gedrückt. Wir haben also einmal einen gegen das Okziput und außerdem einen vorn gegen das Gesicht wirkenden Druck festzustellen. Die Folgen dieses Druckes sind: 1. daß sich das Nasenbein und die Squama occipitalis einander nähern. Der Schädel und seine Basis verkürzen sich. Diese Verkürzung der Schädelbasis bewirkt, daß die Ossifikationszentren des Os tribasilare (gebildet von der Pars basilaris ossis occipitis und den Ossa sphenoidalia) in einem früheren Stadium verschmelzen; 2. eine Verkürzung des sagittalen Durchmessers der Mundhöhle mit einer Verlagerung des harten Gaumens (Zusammenrücken der Choanae); 3. entweder eine Kyphose der Schädelbasis oder eine Verengerung des Foramen magnum.

Die Wirbelsäule des Patienten ist 27 cm lang. Sie zeigt ungefähr in der Mitte die für chondrodystrophische Individuen typische dorso-lumbale Kyphose, wie sie in fast allen Abbildungen (z. B. bei 3 von Jansens Fällen, bei Berger, Duken, Wagner, Johannesen, Moro, Frangenheim) zu sehen sind. Während aber bei allen eben zitierten Abbildungen mit Ausnahme der Figur 4 in der Jansenschen Beschreibung neben der dorso-lumbalen Kyphose gleichzeitig eine Lordose des Kreuzbeines festzustellen ist, fehlt diese bei unserem Fall, und wir dürfen deshalb wohl mit Jansen annehmen, daß diese Lordose sich erst als notwendiger Ausgleich für die obere Kyphose der Wirbelsäule beim Sitzen und Gehen bildet, da wir ihr Fehlen ebenso wie bei dem einen von Jansen beschriebenen Fall bei einem Kinde feststellen können, das weder sitzen noch stehen kann.

Das Zustandekommen der lumbodorsalen Kyphose wird durch den Druck erklärt, der am kaudalen Ende der Wirbelsäule ansetzt. Diesen selben Druck macht Jansen auch verantwortlich für die häufige Angabe (Breus, Kolisko, Dieterle, Sumita) einer Verengerung des Wirbelkanals, sowie für die vorzeitige Verschmelzung der Knochenkerne und der Knochenzentren der Wirbelbogen und Körper.

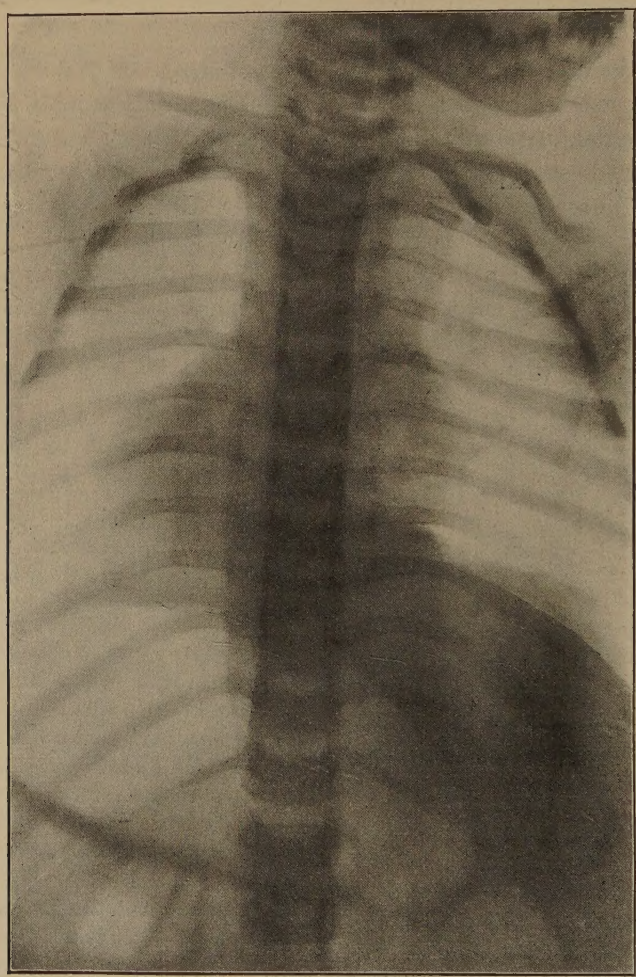
Auf dem Röntgenogramm Abb. 3 wird die von Jansen besonders hervorgehobene Tatsache bestätigt, daß die Größe der Wirbelkörper sich von dem Hals nach dem Kreuzbein zu verringert, wodurch die Basis der Wirbelsäule nach oben gerichtet ist, während normalerweise die Wirbelsäule die Form eines Konus mit nach unten gerichteter Basis zeigt.

Der Thorax ist gut gebaut und symmetrisch. Der Querdurchmesser von Akromion zu Akromion beträgt 13 cm, der Brustumfang in Höhe der Brustwarzen gemessen 41,2 cm.

An der Knochenknorpelgrenze finden sich geringe Auftreibungen, die an den rachitischen Rosenkranz erinnern und dadurch zustande kommen, daß sich das knorpelige Rippenende an dem knöchernen vorbei nach innen schiebt.

Auf dem Röntgenbilde Abb. 3 wird an den Rippen ein von Siegert zuerst erhobener Befund bestätigt. Wir sehen am stärksten an der 1.—6. Rippe nach unten abnehmend,

Abb. 3.



an der 10.—12. Rippe nur angedeutet, den Teil vom Tuberculum costae bis zum Kapitulum in eine breite rhombische Masse verwandelt, die einen nach hinten gerichteten Winkel zur knöchernen Rippe bildet.

Das knöcherne Becken zeigt die für ein fötales Becken charakteristische Trichterform, es ist also noch in einem frühen Entwicklungsstadium zurückgeblieben, während die es umgebenden Weichteile, die nicht im Wachstum behindert sind, sich faltenreich „wie ein Paar Kniehosen“ um die knöchernen Teile herumlegen. Auch sonst sind die von Breus und Kolisko als charakteristisch angegebenen Symptome mit Aus-

nahme der Lendeneinsattlung vorhanden. Der Beckeneingang ist abgeplattet, die Ränder der Darmbeinschaufeln sind rauh und plump. Das Kreuzbein ist schmal und die Seitenbeckenknochen zeigen eine hochgradige Neigung.

Die Persistenz fötaler Verhältnisse, die das Becken zeigt, wird nach Jansen durch den Druck gegen das Schwanzende hervorgerufen, der auf das Becken im Sinne einer Wachstumhemmung einwirkt.

Obere Extremitäten: Die Kürze der Arme ist hauptsächlich durch die Verkürzung des Oberarms hervorgerufen. Die Maße betragen für den ganzen Arm 23 cm, für den Oberarm 8,4 cm, den Unterarm 8,5 cm, die Hand 6,1 cm. Die Hand- und Fingergelenke sind schlaff. Die Hand ist die für Chondrodystrophiker typische Dreizackhand, bei der die Achsen des 2. und 5. Metakarpale einen größeren Winkel als normal bilden, d. h. die Hand weist eine Persistenz fötaler Verhältnisse auf, da bei der neugebildeten Hand diese Divergenz stets 90° beträgt und sich erst während des Wachstums verringert.

Abb. 4.

Röntgenologisch zeigt die Diaphyse des Humerus eine durchaus vom normalen abweichende Gestaltung, eine Verschmälerung in der Mitte, ein Breiterwerden an den epiphysären Enden. Im Ellbogengelenk sehen wir den ersten Knochenkern in der Eminentia capitata der unteren Humerusepiphyse schon vorhanden, während er bei normalem Kind erst mit $2^1/_2$ Jahren auftritt. Das distale epiphysäre Ende der Ulna ist unregelmäßig, sieht wie angefressen aus. Von den Karpalia sind dem Alter entsprechend Os hamatum und Os capitatum vorhanden. Die Phalangen und Metakarpi sind auffällig kurz und dick. Ihre Diaphysen zeigen zum Teil einen zackigen Rand gegen ihre Epiphysen hin. Auch hier können wir die von Siegert gemachte Beobachtung der Verkürzung des Metakarpus des Ringfingers feststellen.

Untere Extremitäten: Die unteren Extremitäten zeigen ein den oberen ähnliches Verhalten. Ihre Maße betragen von der Spina iliaca bis zum äußeren Knöchel 22 cm. Von der Spina bis zum Kniegelenkspalt 14,5 cm.

Röntgenologisch (Abb. 4) läßt sich eine Verbiegung der beiden Femora nach auswärts feststellen. Das epiphysäre Diaphysenende des Femur zeigt beträchtliche Auftreibungen. Es umgibt seine Epiphyse pilzförmig, wie das auch das proximale Diaphysenende der Tibia tut. Die Fibula erscheint im Verhältnis zur Tibia zu lang und ist lateralwärts verbogen. Die Fußknochen bieten ähnliche Veränderungen wie die der Hand. Die Knochenkerne der unteren Extremitäten sind in normaler Anzahl vorhanden.

Zum Verständnis der eben geschilderten Veränderungen an den Extremitäten sei kurz auf ihre pathologische Anatomie hingewiesen.

Sie beruhen bekanntlich auf einer mangelhaften Wucherung des Primordialknorpels, die naturgemäß eine ungenügende enchondrale Ossifikation bedingt. Alle Knochen knorpeligen Ursprungs werden gleichmäßig von der Erkrankung befallen, doch sind die durch die Chondrodystrophie hervorgerufenen Veränderungen am besten an den langen Extremitätenknochen festzustellen. Bekanntlich geht am Röhrenknochen die enchondrale Ossifikation von der Diaphyse aus. Wenn daher unter pathologischen Verhältnissen die Knorpelwucherung im Innern gestört ist, wird auch die enchondrale Verknöcherung der Diaphyse mangelhaft sein, und durch die vorwiegende Ossifikation vom Perichondrium eine sklerotische, kurze Diaphyse resultieren, die manchmal an ihren epiphysären Enden eine pilzartige Auftreibung zeigt, wie es bei unserem Patienten am Kniegelenk deutlich zu sehen ist. Da auch das Knorpelwachstum an der Stätte des Längenwachstums des Knochens der Epiphysen-Diaphysen-Grenze gestört ist, kommt es zu einer Verkürzung des Knochens überhaupt, der noch durch das ungehinderte Wachstum vom Perichondrium aus eine besonders dicke, plumpe Gestalt erhält. Über diesem verkürzten, plumpen Knochen sind die Weichteile normal entwickelt und die Haut, die sich meist durch besonderen Fettreichtum auszeichnet, legt sich „wie ein zu weites Kleid“ in Falten darum herum. An den Stellen der Muskelinsertionen findet sich auffallend scharfe Osteophytenbildung.

Mikroskopisch läßt sich an der Epiphysen-Diaphysen-Grenze eine äußerst schmale Knorpelwucherungszone mit nur wenigen kurzen Zellsäulchen feststellen, auch die provisorische Verkalkungszone ist verschmälert. Die gebildeten Knochenbälkchen sind kurz und sehr unregelmäßig orientiert. Sie zeigen nur wenig Einschlüsse verkalkten Knorpels. Oft schiebt sich zwischen Epiphyse und Diaphyse ein von Gefäßen durchzogener bindegewebiger Perioststreifen ein, dessen Bedeutung noch nicht völlig geklärt ist. Jedenfalls wirkt er auch hemmend auf das Längenwachstum des Knochens ein, das ja nur dort, wo Knochen und Knorpel einander berühren, zustande kommen kann. Auf dem Vorhandensein dieses Perioststreifens, der wahrscheinlich durch aktive Tätigkeit vom Periost aus entstanden ist — andere Autoren nehmen eine Einklemmung und Einstülpung des Periost an — beruht auch die so häufige Verkrümmung und Verbiegung der Knochen bei Chondrodystrophie, wie es bei unserem Patienten die beiden Femora und die Fibulae zeigten. Oft durchzieht der Perioststreifen die Epiphysen-Diaphysen-Grenzen nämlich nicht in ihrer ganzen Ausdehnung, sondern nur an einer Seite, z. B. innen, so daß sich auf der anderen Seite, also außen, das Längenwachstum weiter entwickeln kann; die Innenseite bleibt gegen die Außenseite im Wachstum zurück und der Knochen wird im ganzen krumm. Die Verknöcherung der Epiphysen erfolgt beim Chondrodystrophiker bald normal — wie bei unserem Fall an den unteren Extremitäten —, bald verfrüht — wie im Ellenbogengelenk unseres Patienten — aber auch verspätet, doch stets symmetrisch an beiden Körperhälften.

Kaufmann unterscheidet nun drei Arten von Chondrodystrophia foetalis:

1. Chondrodystrophia hypoplastica. Hierbei handelt es sich nur um die Unfähigkeit des Knorpels, eine genügende Anzahl von Zellreihen zu bilden; 2. die Chondrodystrophia malacia, die neben der mangelhaften Knorpelwucherung noch Knorpelerweichung zeigt; 3. die Chondrodystrophia hyperplastica. Bei dieser Form ist die Knorpelwucherung übertrieben stark, aber ungeordnet. Außerdem wird die Ossifikation dadurch gestört, daß sich das Knorpelgewebe an den Ossifikationspunkten nicht genügend für das Eindringen osteoblastischen Gewebes vorbereitet hat, so daß sich dicke, breite, pilzartige Epiphysen und kurze Diaphysen bilden.

Ob man klinisch diese von Kaufmann vorgeschlagene Dreiteilung beibehalten kann, ist fraglich, denn wie Siegert [26], der zuerst diese Bedenken geäußert hat, an mehreren seiner Fälle hat nachweisen können, und wie es auch der hier zur Beschreibung gekommene Fall zeigt, findet sich häufig eine deutliche Hyperplasie des Kniegelenks, während man an allen übrigen Gelenken keine Veränderungen in diesem Sinne feststellen kann.

Wie kommen nun diese pathologischen Veränderungen an den Extremitäten zustande?

Wenn der Amnionsack im Verhältnis zu seinem Inhalt zu klein wird, entweder relativ wie beim Hydramnion oder absolut wie bei zu engem Amnion, dehnt er sich aus und setzt seinen Inhalt einer erhöhten Spannung aus. Gleichzeitig steigert er noch den Druck in der Amnionflüssigkeit. Dieser vermehrte hydrostatische Druck wird auf den Embryo nach allen Richtungen hin übertragen und vermag zu der Zeit, da das Skelett noch weich und nachgiebig ist, auch auf seine inneren Teile zu wirken, und zwar so, daß es einen Teil des Blutes aus dem Fötus herausdrückt. Die Folge davon ist Ischämie, Blutmangel. Diese Verminderung der Blutmenge im Embryo bedeutet gleichzeitig eine Verminderung seines Wachstums. Da zu der Zeit der Wirkung des hydrostatischen Druckes — in der 3.—6. Embryonalwoche — die Skeletteile wegen ihrer raschen Volumenzunahme beim Übergang des Skleroblastems und Vorknorpels in Knorpel einer großen Nahrungszufuhr bedürfen, werden diese Teile auch am meisten geschädigt. Es resultiert eine allgemeine Aplasie des Knorpels mit all den Folgeerscheinungen, die uns die pathologische Anatomie der Chondrodystrophie lehrt. Daß diese Aplasie der Skeletteile sich am deutlichsten an den Extremitäten ausprägt, wird leicht verständlich, wenn man bedenkt, daß sich die Extremitäten noch im Stadium des Skleroblastems oder Vorknorpels befinden, wo sie auf eine Schädigung am empfindlichsten reagieren, wenn der Rumpf schon im Knorpelstadium ist. Anderseits ist es klar, daß jeder jüngere Skeletteil seinen Knorpel unter ungünstigeren Verhältnissen bildet, da die Knorpelbildung als solche das Volumen des Embryo vergrößert und so die Spannung des Amnion und damit auch den hydrostatischen Druck

der innerhalb des Amnion befindlichen Flüssigkeit erhöht. So kommt es, daß die am frühesten angelegten Halswirbel, wie wir es auch an unserem Chondrodystrophiker feststellen konnten, besser entwickelt sind als die später gebildeten Brust- und Lendenwirbel und bei den Extremitäten die Diaphysen besser entwickelt sind als die Epiphysen.

Auch die häufig bei Fällen von Chondrodystrophie beschriebenen Mißbildungen wie Hasenscharte, Mikrognathie, Agnathie, Oligodaktylie und Hydrozephalus, — in unserem Falle konnten wir nichts dergleichen feststellen — finden ihre Erklärung durch den erhöhten Druck im Amnionsack und der dadurch bedingten Zirkulations- und Wachstumsstörung. Der Hydrozephalus im besonderen ist als Folge der Kompression der basalen Gehirnteile, der dadurch hervorgerufenen Verengerung bzw. Obliteration der Gefäße und des Aquäduktus Sylvii aufzufassen. Diese bei Chondrodystrophie beobachteten Mißbildungen führten Jansen dazu, auch für die angeborenen Mißbildungen überhaupt ohne damit verbundene sonstige Knorpelknochenerkrankung dieselbe Ätiologie in Anspruch zu nehmen.

Neben der Größe des Kopfes und den kurzen Extremitäten fiel uns bei der äußeren Betrachtung des Patienten der Fettreichtum des Unterhautzellgewebes auf. Diesen Fettreichtum können wir uns nicht durch mechanische Einwirkungen entstanden vorstellen, glauben aber auch hier die von Jansen gegebene und auch von Eduard Kaufmann akzeptierte Deutung als wahrscheinlich annehmen zu dürfen. Das Röntgenbild des Schädels unseres Patienten zeigt eine Verkleinerung der Sella turcica, so daß wir auch eine Verminderung in der Größe der Hypophyse annehmen können, besonders wo sich bei der Sektion von Chondrodystrophikern häufig eine verkleinerte Hypophyse gefunden hat. Eine Verkleinerung der Hypophyse bedeutet aber vielleicht auch eine Verminderung ihrer innersekretorischen Tätigkeit gegen die Norm, und da wir erfahrungsgemäß wissen, daß eine Störung in der Funktion oder auch eine verringerte Funktion der Hypophyse Fettleibigkeit hervorruft, so können wir auch die übermäßige Fettentwicklung am Unterhautzellgewebe der Chondrodystrophiker auf eine Verkleinerung ihrer Hypophyse zurückführen. Anderseits erklärt diese verminderte Hypophysentätigkeit auch die fast stets bei Chondrodystrophikern beobachtete geistige Frühreife, den Hypergenitalismus und die geschlechtliche Appetenz; denn häufige Beobachtungen ergaben, daß eine Verkleinerung der Hypophyse eine Vergrößerung der Geschlechtsdrüsen bedingt und umgekehrt. Es ist daher angebracht, bei Chondrodystrophikern durch kleine Gaben von Hypophysenpräparaten (oder dem in seiner Wirkung gleichwertigen Adrenalin) die durch die Verminderung der Hypophysentätigkeit hervorgerufenen Störungen günstig zu beeinflussen. Sonst steht man naturgemäß der Krankheit therapeutisch machtlos gegenüber. Denn wie wir gesehen haben, ist die Chondrodystrophia foetalis eine intrauterin erworbene Erkrankung, deren Folgen sich während des ganzen

Lebens des Betreffenden bemerkbar machen. Die so häufig festgestellte Erblichkeit der Chondrodystrophie vom Vater wie von der Mutter her weist darauf hin, daß, um mit Jansen zu reden, die Enge des Amnion eine Krankheit ist, an der manche Familien im Verborgenen leiden und die als „ererbte Anlagen" schon nach der Vereinigung der elterlichen Keimzellen vor jeder Weiterentwicklung bestimmt ist. Die Verkrümmungen des Rückens wie der Extremitäten kann man mit orthopädischen Mitteln zu bessern versuchen. In unserem Falle sahen wir vorläufig in Anbetracht des jungen Alters des Kindes davon ab und rieten bei der Entlassung des Knaben am 17. Oktober 1925 der Mutter nur, das Kind flach und möglichst hart zu legen, es erst aufzusetzen, wenn es danach selbst verlangte. Am 28. Januar 1926 teilten uns die Eltern den plötzlichen Tod des Knaben mit, und wir erfuhren auf weiteres Befragen, daß der Knabe seit seiner Entlassung aus der Klinik stets gesund gewesen sei, nur noch nicht habe sitzen wollen. Am 27. Januar erkrankte er plötzlich mit hohem Fieber, der herbeigerufene Arzt stellte eine Pneumonie fest, der das Kind schon am nächsten Tage nach vorausgegangenen epileptischen Anfällen erlag. Leider mußten wir auf eine Sektion verzichten, die unsere Diagnose „Chondrodystrophia foetalis" auch histologisch hätte stützen können. Doch glauben wir auch durch die makroskopischen und röntgenologischen Untersuchungen des Falles genügend Material zu haben, um ihn besonders gegen die Rachitis und die Osteogenesis imperfecta differentialdiagnostisch abgrenzen zu können. Gegen Rachitis spricht zunächst die wohlbegründete Annahme des Angeborenseins der Erkrankung — das „Schniefen" des Knaben fiel den Eltern gleich nach der Geburt auf —, dann aber zeigten die Knochen des Kindes weder abnorme Weichheit noch Kalkarmut. Auch am Schädel war von Kraniotabes nichts festzustellen. Der röntgenologische Befund des Schädels schließt auch von vornherein die Osteogenesis imperfecta aus, bei der wir am Schädel infolge mangelhafter Ossifikation bei normaler Knorpelwucherung häufige Lücken finden. Auch der Befund an den Extremitäten spricht nicht für Osteogenesis imperfecta; denn die Verkrümmungen, die wir dort allerdings beobachten konnten, lassen sich in keiner Weise als durch spontane Frakturen entstanden denken, sondern als eine Folge des gestörten Knorpelwachstums.

In ätiologischer Hinsicht ist der hier beschriebene Fall mit den älteren ätiologischen Annahmen nicht in Einklang zu bringen, da wir bei ihm weder eine Kombination mit anderen degenerativen Krankheitszeichen finden, es sich auch nicht um einen Kretin handelt und keine Thyreoaplasie vorliegt. Dagegen lassen sich die Einflüsse einer intrauterinen Druckwirkung mit den krankhaften Veränderungen am Knorpelknochensystem unseres Chondrodystrophikers in gute Übereinstimmung bringen.

Zusammenhängend können wir also feststellen, daß der bei uns zur Beobachtung gekommene Fall von Chondrodystrophia foetalis ein typisches Beispiel für die erste Gruppe der von Eduard Kaufmann beschriebenen

Chondrodystrophiker ist und als solcher in ätiologischer Hinsicht die Forschungen Jansens bestätigen hilft. Wir müssen deshalb diese Theorie über die Ursache der Chondrodystrophie als sehr wahrscheinlich ansehen, so daß es wünschenswert wäre, wenn alle zur Beobachtung kommenden Fälle von Chondrodystrophia foetalis, wie es auch schon von Duken angeregt worden ist, von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet würden, und wenn auch besonders die Geburtshelfer jeden von ihnen beobachteten Fall von Hydramnion aufs genaueste verfolgen würden; denn erst durch immer neues Material wird die Jansensche Theorie über die Entstehung der Chondrodystrophia foetalis und der angeborenen Mißbildungen überhaupt ganz beweiskräftig werden können.

## Literatur.

1. Anschütz, Willy, Die Erkrankungen der Knochen und Gelenke aus: Lehrbuch der Chirurgie von Wullstein und Wilms. Jena 1923. — 2. Bendix, Bernhard, Lehrbuch der Kinderheilkunde. Berlin-Wien 1922. — 3. Berger, Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen. 11, 13, 1907. — 4. Breuß und Kolisko, Die pathologischen Beckenformen. 1901. — 5. Bück, Belgique med. 1900, zit. nach Jansen. — 6. Dieterle, Virchows Archiv 184, 1906. — 7. Dor, Pièces osseuses pathol. et expérim. 8. Congrès de Chirurgie, zit. nach Jansen. — 8. Duken, Zeitschrift für Kinderheilkunde Bd. 26, Berlin 1920. — 9. Frangenheim, Ergebnisse der Chirurgie Bd. 4, 1912. — 10. Franqué, Sitzungsbericht der physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg 1893, zit. nach Jansen. — 11. Hanhardt, Ernst, Über den modernen Dispositionsbegriff und seine Verwertung in der Praxis. Schweizerische medizinische Wochenschrift, Jahrg. 54, Nr. 39 und 40. — 12. Johannesen, Zieglers Beiträge Bd. 23, 1898. — 13. Murk-Jansen, Das Wesen und das Werden der Achondroplasie. Stuttgart 1913, Enke. — 14. Kassowitz, Medizinische Wochenschrift Nr. 22, 25, Wien 1902. — 15. Kaufmann, Eduard, Monographie über sogenannte fötale Rachitis, Chondrodystrophia foetalis. G. Reimer. 1892. — Derselbe, Chondrodystrophia hyperplastica. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. 13, 1893. — Derselbe, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin-Leipzig 1922. 16. Kirchberg und 17. Marchand, Zieglers Beiträge 1889, 5. — 18. Klebs, Allgemeine Pathologie 1889. — 19. Moro, Jahrbuch für Kinderheilkunde 1907, 66. — 20. Parrot, Arch. de Physiologie. Paris 1876. — Derselbe, Soc. d'antropol. Paris 1878. — 21. Poraket Durante, Nouv. icognor. de la Salp. 1905, zit. nach Jansen. — 22. Rindfleisch, Dysplasia foetalis universalis. Festschrift der phys.-med. Gesellschaft zu Würzburg 1899, zit. nach Jansen. — 23. Rischbith and Barrington, Treasury of Human Inheritanee, Eugenies Labor Memoirs. London 1912. — 24. Schmidt, Krankheiten des Knochensystems, spezielle pathologische Anatomie des Menschen. Herausg. von Aschoff, Jena 1922. — 25. Schwendener, Untersuchungen über Chondrodystrophia foetalis. Inaug-Diss., Basel 1899. — 26. Siegert, Der chondrodystrophische Zwergwuchs. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde 8, 1912. — 27. Sumita, Beiträge zur Lehre von der Chondrodystrophia foetalis. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 107, 1910. — 28. Virchow, Virchow Bd. 172, 1901. — 29. Wagner, Über familiäre Chondrodystrophie. Arch. für Geburtshilfe und Gynäkologie 100, 1913. — 30. Wieland, Zeitschrift für Kinderheilkunde Bd. 4, 1912. — 31. Wilms und Sick, Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen. Ergänzungsband 9. Die Entwicklung der Knochen der Extremitäten von der Geburt bis zum vollendeten Wachstum.

# Lebenslauf.

Ich, Käte Freund, wurde am 6. Oktober 1901 in Berlin als Tochter des Kaufmanns Ernst Freund geboren. Von 1907—1917 besuchte ich die höhere Mädchenschule. Im Oktober 1917 trat ich in die Untersekunda des Mädchen-Realgymnasiums von Berlin-Steglitz ein, wo ich im Februar 1921 die Reifeprüfung machte. Von Ostern 1921 bis Ostern 1922 studierte ich in Berlin Medizin. Von April 1922 ab besuchte ich die Universität Freiburg i. Br. und bestand dort im Juli 1923 die ärztliche Vorprüfung. Das erste klinische Semester verbrachte ich in Berlin. Von Ostern 1924 ab studierte ich in Kiel, wo ich am 2. Mai 1926 das medizinische Staatsexamen bestand.